

translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/EP2003/008492



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

01 FEB 2005

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M/43022	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/008492	International filing date (day/month/year) 31 July 2003 (31.07.2003)	Priority date (day/month/year) 01 August 2002 (01.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 333/20, C07B 57/00		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 January 2004 (07.01.2004)	Date of completion of this report 13 December 2004 (13.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP 2003/008492

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-20 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-9 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/E 3/08492

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The assessment of the present application was based on the following search report documents:

- D1: PAMIES, O.; BÄCKVALL, J. E.: 'Efficient Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution and Dynamic Kinetic Resolution of beta-Hydroxy Nitriles. A Route to Useful Precursors for gamma-Amino Alcohols' ADVANCED SYNTHESIS AND CATALYSIS, Vol. 343, No. 6-7, 2001, pages 726-731
- D2: DEETER J ET AL: 'ASYMMETRIC SYNTHESIS AND ABSOLUTE STEREOCHEMISTRY OF LY248686' TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Vol. 31, No. 49, 26 November 1990 (1990-11-26), pages 7101-7104
- D3: US-A-5 491 243 (BERGLUND RICHARD A) 13 February 1996
- D4: EP-A-0 650 965 (LILLY CO ELI) 3 May 1995
- D5: EP-A-0 457 559 (LILLY CO ELI) 21 November 1991
- D6: EP-A-0 273 658 (LILLY CO ELI) 6 July 1988.

(1) The present application deals with a method for the enantiomerically pure preparation of an intermediate product II-S; this compound is then to be used for the preparation of the antidepressant duloxetine.

The claimed method essentially comprises the reaction of a mixture of two alcohols I-S and I-R with an acylating agent

in the presence of a hydrolase. The desired alcohol II-S is obtained subsequently.

The prior art documents D2 to D6 deal with other types of methods for the enantiomerically pure preparation of the target molecules (for example, racemate separation or use of optically active salts).

(2) Document D1 is considered to be the closest prior art. D1 already discloses the claimed method (cf. tables 1 and, in particular, 3), but using different types of radicals in position 3 of the propionitrile. Novelty is therefore acknowledged (PCT Article 33(2)).

(3) In document D1, according to table 3, different groups R have been used, including, for example, 2-furyl, 3-pyridyl or phenyl. A person skilled in the art would therefore have been capable of replacing these radicals by a 2-thiophenyl group. On the other hand, on the basis of the applicant's explanations, it is granted that in D1 the S-enantiomer is obtained in acylated form, whereas in the claimed method non-acylated S-alcohol is obtained as well as acylated R-alcohol. This must be rated as a surprising finding on the basis of D1 and the presence of an inventive step (also taking into consideration the ee values on page 19 of the description) is acknowledged (PCT Article 33(3)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M/43022	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08492	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 31.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01.08.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D333/20		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 13.12.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Baston, E Tel. +49 89 2399-8229 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-20 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-9 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08492

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-9
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-9
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-9
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

BEST AVAILABLE COPY

Zu Sektion V

Die nachfolgenden dem Recherchebericht entnommenen Dokumente wurden der Beurteilung der vorgelegten Anmeldung zugrunde gelegt:

- D1: PÀMIES, O.; BÄCKVALL, J.E.: 'Efficient Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution and Dynamic Kinetic Resolution of beta-Hydroxy Nitriles. A Route to Useful Precursors for gamma-Amino Alcohols' ADVANCED SYNTHESIS AND CATALYSIS, Bd. 343, Nr. 6-7, 2001, Seiten 726-731,
- D2: DEETER J ET AL: 'ASYMMETRIC SYNTHESIS AND ABSOLUTE STEREOCHEMISTRY OF LY248686' TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 31, Nr. 49, 26. November 1990 (1990-11-26), Seiten 7101-7104,
- D3: US-A-5 491 243 (BERGLUND RICHARD A) 13. Februar 1996
- D4: EP-A-0 650 965 (LILLY CO ELI) 3. Mai 1995
- D5: EP-A-0 457 559 (LILLY CO ELI) 21. November 1991
- D6: EP-A-0 273 658 (LILLY CO ELI) 6. Juli 1988

(1) Die vorliegende Anmeldung ist mit einem Verfahren zur enantiomerenreinen Bereitstellung eines Intermediates II-S befasst; diese Verbindung soll dann zur Darstellung des Antidepressivums Duloxetine eingesetzt werden.

Das beanspruchte Verfahren beinhaltet im wesentlichen die Reaktion eines Gemisches zweier Alkohole I-S und I-R mit einem Acylierungsmittel in Gegenwart einer Hydrolase. Im weiteren Verlauf wird dann der gewünschte Alkohol II-S erhalten.

Die Dokumente des Stands der Technik D2-D6 sind mit andersartigen Verfahren, die der enantiomerenreinen Darstellung der Zielmoleküle dienen befasst (z. Bsp. Racemattrennung oder Einsatz optisch aktiver Salze).

(2) Der nächstliegende Stand der Technik wird angesehen als Dokument D1. Darin wird das beanspruchte Verfahren bereits offenbart (vgl. Tabellen 1 und insbesondere 3), jedoch unter Verwendung andersartiger Reste in Position 3 des Propionitrils. Somit wird die Neuheit anerkannt im Hinblick auf Art 33(2) PCT.

(3) In Dokument D1 sind gemäss Tabelle 3 verschiedene Gruppierungen R eingesetzt worden, darunter auch z. Bsp. 2-Furyl, 3-Pyridyl oder Phenyl. Der Fachmann wäre somit in der Lage gewesen diese Reste durch eine 2-Thiophenyl Gruppierung zu

ersetzen. Hingegen wird auf der Basis der Ausführungen des Antragstellers zuerkannt, dass bei D1 das S-Enantiomer in acylierter Form erhalten wird, während beim beanspruchten Verfahren nicht acylierter S-Alkohol neben acyliertem R-Alkohol erhalten wird. Dies muss auf der Basis von D1 als überraschender Befund gewertet werden und das Vorhandensein einer erfinderischen Tätigkeit wird somit (auch unter Würdigung der ee-Werte von Seite 19 der Beschreibung) zuerkannt (Art. 33(3) PCT).

BEST AVAILABLE COPY